

# 肿瘤高血压管理专家建议

中国研究型医院学会高血压专业委员会

## 1 背景

2022年,全球新发肿瘤病例高达2 000万,死亡人数970万<sup>[1]</sup>。随着诊治技术的进步及早期筛查理念的推广,目前肿瘤患者的预后已得到改善。值得特别关注的是,许多肿瘤的治疗方式或药物可诱发和加重高血压,而高血压显著增加化疗诱导的心肌病和心力衰竭的风险<sup>[2-3]</sup>。因此心血管疾病成为肿瘤生存者后期发病和死亡的主要原因<sup>[4-5]</sup>。对于肿瘤合并高血压患者来说,有效治疗高血压可以提高患者化疗的耐受性、减轻靶器官损害、减少心血管疾病的发生,延长患者寿命<sup>[6-7]</sup>。随着业界对肿瘤与高血压之间关系的深入认识,发现这是一个需要深入研究和系统梳理的临床科学问题,因此催生了新的跨学科亚专业——肿瘤高血压(onco-hypertension)<sup>[8]</sup>,以阐述高血压和肿瘤之间的复杂病理生理学机制,寻求有效的干预措施。我国肿瘤患者极其庞大,而我国高血压患病率高、控制率低,是时候重视肿瘤高血压问题了,本专家建议正是在这一背景下应运而生的。本建议撰写组以“肿瘤高血压”“肿瘤相关性高血压”“肿瘤治疗相关性高血压”“肿瘤高血压管理”“癌症相关高血压”“抗肿瘤治疗和高血压”为检索词,检索数据库包括PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(China Biology Medicine disc, CBMdisc)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、维普网(VIP)和万方数据库,检索时间从建库到2024年6月,撰写初稿后通过2轮参与专家的审阅修订后最终形成。本建议涵盖了肿瘤高血压的背景、肿瘤与高血压的关系、流行病学、发病机制、诊断及干预与管理。

## 2 肿瘤高血压流行病学

**2.1 高血压与肿瘤存在共同的危险因素** 肿瘤和高血压之间存在共同的危险因素。(1)不良饮食习惯:如高盐、高脂和高糖饮食,这些会增加食管癌、胃癌、结直

肠癌和高血压患病风险<sup>[9]</sup>。(2)缺乏运动:长期的久坐生活方式和缺乏运动是结直肠癌和乳腺癌及高血压的共同危险因素<sup>[10]</sup>。(3)高体重指数:超重和肥胖是导致高血压和结直肠癌、乳腺癌和子宫内膜癌的常见危险因素<sup>[11]</sup>。(4)吸烟饮酒:吸烟是高血压及多种心血管疾病的主要危险因素<sup>[12]</sup>,并与肺癌、口腔癌、食管癌、胃癌和膀胱癌的发生密切相关<sup>[13]</sup>。过量饮酒亦可增加高血压及口腔、咽喉、食管、肝脏、结直肠和乳腺等多种器官肿瘤的发生风险。(5)心理因素:长期精神力会增加肿瘤和高血压的患病风险<sup>[14]</sup>。

## 2.2 高血压患者的肿瘤患病风险

**2.2.1 高血压患者的肿瘤发病特征** 高血压与某些肿瘤的发生相关<sup>[15-20]</sup>,如肾细胞癌,收缩压和舒张压每增加10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),肾细胞癌的发病风险分别增加10%和22%。高血压患者的肿瘤发生和死亡率存在明显的性别差异,如男性高血压与口咽癌、胰腺癌、直肠癌、肺癌、前列腺癌和膀胱癌的死亡率呈正相关,而女性高血压与胰腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌和恶性黑色素瘤的死亡率呈正相关。

**2.2.2 降压药与肿瘤患病风险** 尽管有研究报道某些降压药与肿瘤的发生相关,如长期使用利尿剂与女性肾癌风险增加相关<sup>[21]</sup>,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)使肺癌风险增加14%<sup>[22]</sup>,但Hiatt等<sup>[23]</sup>的资料未得到利尿剂与肾癌发生相关的结论,且降压治疗试验协作组(the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, BPLTTC)荟萃分析亦未发现目前推荐的5类一线降压药增加肿瘤患病风险<sup>[24]</sup>。

**2.3 肿瘤患者的高血压患病风险** 肿瘤及相关治疗的心血管毒性主要包括:一方面,某些肿瘤疾病本身可导致高血压;另一方面,靶向药物在发挥高选择性抗肿瘤作用的同时,会产生特定的不良反应,如高血压、皮疹、过敏反应、血液学毒性和心脏毒性等,其中高血压较为常见,特别是抗血管生成靶向药物尤为突出<sup>[8,25]</sup>(图1)。

目前,肿瘤治疗导致的心血管疾病主要有以下10种:高血压、左心室收缩功能不全、肺动脉高压、瓣膜病、心律失常、血栓栓塞性疾病、周围血管疾病、脑卒中、冠状动脉疾病和心包疾病<sup>[26]</sup>(图2)。

通信作者:钱菊英, E-mail: qian.juying@zs-hospital. sh. cn;

霍勇, E-mail: huoyong@263. net. cn;

葛均波, E-mail: ge.junbo@zs-hospital. sh. cn

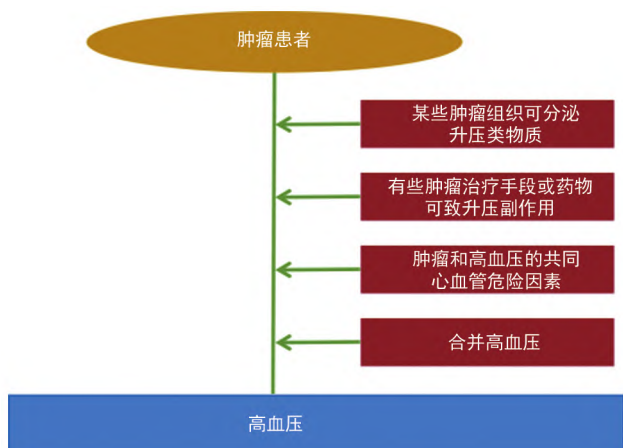


图 1 肿瘤患者高血压患病风险增高的机制

### 3 肿瘤高血压的发病机制

正如前文所述,肿瘤高血压的发生机制涉及到肿瘤组织本身及相关治疗导致的多种生理、生化改变和病理因素的交互作用。不同类型的肿瘤及治疗方案通过不同机制导致高血压的发生。

**3.1 细胞因子的失衡和血管功能异常** 在肿瘤生长、发展和治疗过程中,肿瘤细胞和免疫细胞之间的相互作用引发炎症反应,释放大量的炎症因子,如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、干扰素 $\gamma$ 等,可能导致:

(1)血管内皮功能障碍:影响一氧化氮产生和释放,进而导致血管舒张功能下降,血管收缩功能增强。

(2)交感神经活性增加:导致心率增加、血管收缩,血压升高。

(3)肾功能受损:影响肾小管对钠的重吸收和排泄,导致体内钠水潴留,血容量增加,进而引起高血压。

(4)肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 异常:导致醛固酮水平升高,增加钠水潴留和血压升高<sup>[27]</sup>。

某些肿瘤通过直接作用或释放生长因子等途径影响血管功能,导致血管舒张和收缩的异常,从而引起高血压,其机制包括:

(1)血管舒张功能下降:肿瘤细胞分泌的生长因子如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可以诱导血管内皮细胞增殖,导致血管扩张功能下降,进而导致高血压。

(2)血管收缩功能增强:一些肿瘤细胞分泌的缩血管因子,如内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、血小板激活因子等,可导致血管收缩,导致血压升高。

(3)血管壁增厚:部分肿瘤通过促进胶原蛋白和弹性纤维的合成,导致血管壁增厚,血管壁弹性下降,从而影响血管功能和血压调节<sup>[28]</sup>。

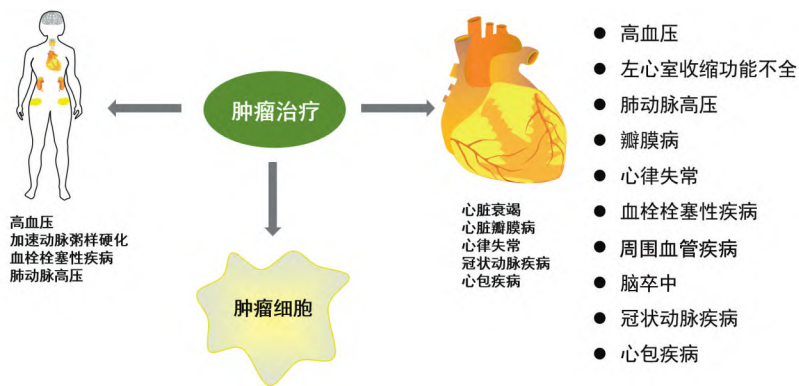


图 2 肿瘤治疗导致的心血管疾病

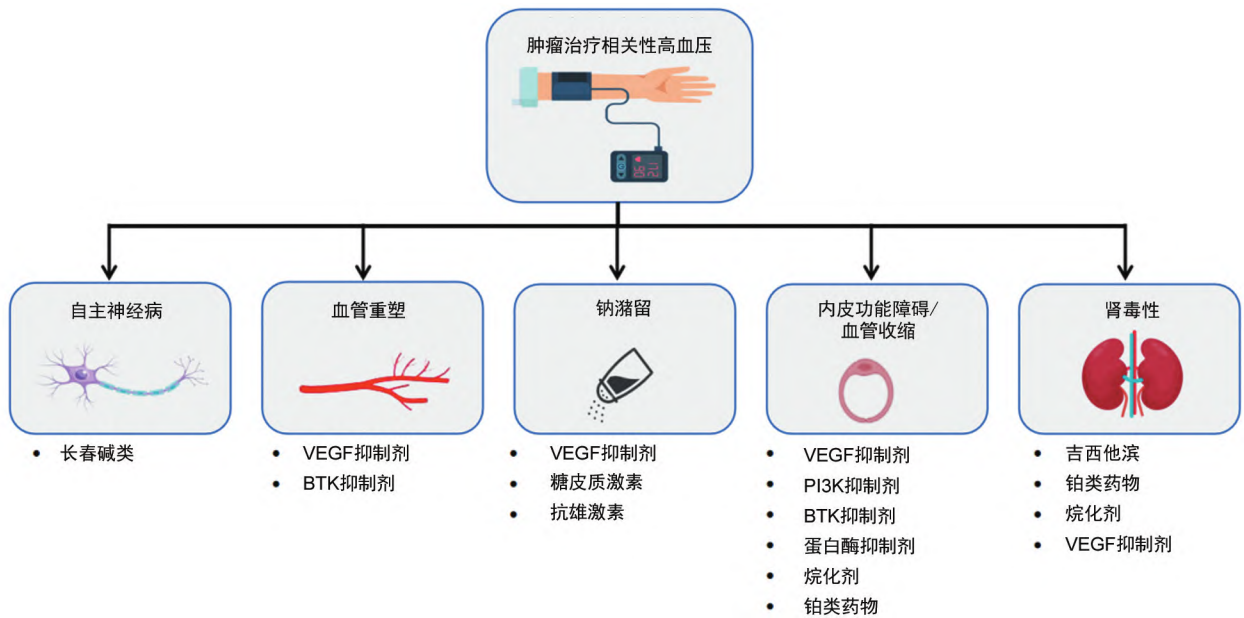
**3.2 肾功能损害引起的高血压** 肾脏肿瘤可以导致肾功能损害,影响钠水调节,从而引起高血压。机制包括:

(1)原发性或转移性肾脏肿瘤可以直接侵犯肾小管,导致肾小管功能受损,影响钠的重吸收和排泄,导致体内钠水潴留,血容量增加,从而引起高血压。

(2)肿瘤也会侵犯肾脏组织可能导致肾功能下降,影响肾脏对体液和电解质的调节,进而影响血压的平衡<sup>[29]</sup>。

**3.3 抗肿瘤药或放疗诱发的高血压** 肿瘤治疗可以增加患者发生高血压等心血管不良事件 (cardiovascular adverse events, CVAE) 的风险。目前已知 10 余种

治疗与高血压及 CVAE 相关<sup>[26]</sup>,严重时可导致患者暂停化疗<sup>[30]</sup>,干扰肿瘤治疗方案。肿瘤治疗会通过多种机制升高血压,包括:影响自主神经系统导致血压调节失常;引起血管结构和功能改变增加血管阻力;导致体内钠水潴留增加血容量;内皮功能障碍和血管收缩,损害血管内皮功能,减少一氧化氮生物利用度并增加氧化应激;损伤肾功能影响血压调节<sup>[31]</sup>(图 3),但不同抗肿瘤药导致高血压的机制不尽相同(表 1)。头、颈部的放射治疗因损害颈动脉压力反射可引起高血压。腹部放疗若累及肾动脉而引起狭窄,偶可引发严重的肾血管性高血压。此外,放疗促进动脉粥样硬化和血管损伤,进一步增加心血管风险。



注: VEGF 为血管内皮生长因子; BTK 为 Bruton 酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase); PI3K 为磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase)。

图 3 肿瘤治疗诱发高血压的机制

表 1 常见可引起高血压的抗肿瘤药的分类及发病机制

药物分类	代表药物	机制
VEGF 抑制剂	贝伐珠单抗 帕唑帕尼 瑞格菲尼 索拉菲尼 舒尼替尼	①内皮素-1 增加; ②一氧化氮减少及生物利用度降低; ③氧化应激; ④内皮功能障碍; ⑤毛细血管床稀少; ⑥淋巴管生成减少; ⑦肾脏损伤 <sup>[8, 32-34]</sup>
PARP 抑制剂	尼拉帕尼 奥拉帕尼	抑制多巴胺、去甲肾上腺素和血清素的再摄取 <sup>[35-37]</sup>
铂类化合物	卡铂 顺铂 奥沙利铂	①一氧化氮减少及生物利用度降低; ②内皮功能障碍; ③肾脏损伤 <sup>[38-39]</sup>
BRAF/MEK 抑制剂	达拉菲尼 维莫非尼 曲美替尼	①CD47 上调; ②cGMP、一氧化氮减少; ③内皮功能障碍 <sup>[40-44]</sup>
RET 激酶抑制剂	普拉替尼 塞尔帕替尼 凡德他尼	①CD47 上调; ②cGMP、一氧化氮减少及生物利用度降低; ③内皮功能障碍 <sup>[45-50]</sup>
蛋白酶体抑制剂	硼替佐米 卡非佐米	①一氧化氮减少及生物利用度降低; ②内皮功能障碍 <sup>[51-53]</sup>
BTK 抑制剂	阿卡替尼 伊布替尼	①热休克蛋白 70 下调; ②一氧化氮生物利用度降低 <sup>[54-59]</sup>
mTOR 抑制剂	依维莫司 西罗莫司	血管生长因子降低 <sup>[60-61]</sup>
雄激素合成抑制剂	阿比特龙	类固醇前体的盐皮质激素活性增加 <sup>[62]</sup>
雄激素受体拮抗剂	恩杂鲁胺	不明

注: VEGF 为血管内皮生长因子; PARP 为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶; BRAF 为鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1; MEK 为丝裂原活化蛋白激酶; RET 为转录过程中重排基因; BTK 为 Bruton 酪氨酸激酶; mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; cGMP 为环磷酸鸟苷。

#### 4 肿瘤高血压的定义和诊断

尽管国际肿瘤心脏学会 2021 共识声明将肿瘤高血压定义为“肿瘤人群在没有任何其他引起高血压的病因或诱因变化的情况下,在启动抗肿瘤治疗后,出现收缩压和/或舒张压升高超过 130/80 mmHg”<sup>[25]</sup>,然而,不管高血压成因及与肿瘤发生的顺序,只要肿瘤患者合并高血压,都将显著增加化疗诱导的心肌病和心力衰竭的风险,并可能被迫中断化疗,因此,本建议推荐从广义上定义肿瘤高血压,包括肿瘤治疗前、治疗中和治疗后出现高血压的肿瘤患者群。另外,虽然目前我国对一般高血压的定义阈值为 $\geq 140/90$  mmHg,但是由于肿瘤合并的高血压较单纯的高血压对患者的危害更大,因此本建议采纳国际肿瘤心脏学会的上述定义阈值,即在未使用降压药(包括具有降压作用的药物)的情况下,非同日 3 次测量诊室血压,收缩压 $> 130$  mmHg 和/或舒张压 $> 80$  mmHg。患者既往有高血压史,目前正在使用降压药,血压虽不高于 130/80 mmHg,仍应诊断为肿瘤高血压。

#### 5 肿瘤高血压的管理

##### 5.1 血压监测和心血管风险评估

尽管本建议推荐诊室血压作为诊断肿瘤高血压的基本测量方式,但 24 h 动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)和家庭血压监测(home blood pressure monitoring, HBPM)有助于明确高血压的诊断分型和控制质量,例如,在诊室和诊室外血压值之间存在差异时,可用于识别白大衣性高血压和隐蔽性高血压。鉴于 HBPM 方便易行,推荐肿瘤患者采用 HBPM 作为



日常监测血压的方式,并详细记录测量数据。根据大多数降压药的药代动力学,推荐患者在家中每周至少监测血压 3 d(理想情况下为 5~7 d)(图 4)。特定的肿瘤治疗可能需要更频繁的监测,如 VEGF 信号通路(VEGF signal pathway, VSP)抑制剂、酪氨酸激酶抑

制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)、烷化剂和大剂量皮质类固醇<sup>[63]</sup>。由于 24 h ABPM 是预测靶器官损害的最佳血压监测方式<sup>[64]</sup>,推荐在肿瘤高血压明确诊断和治疗开始前、治疗过程中、治疗完成后及随访中,至少各做一次。

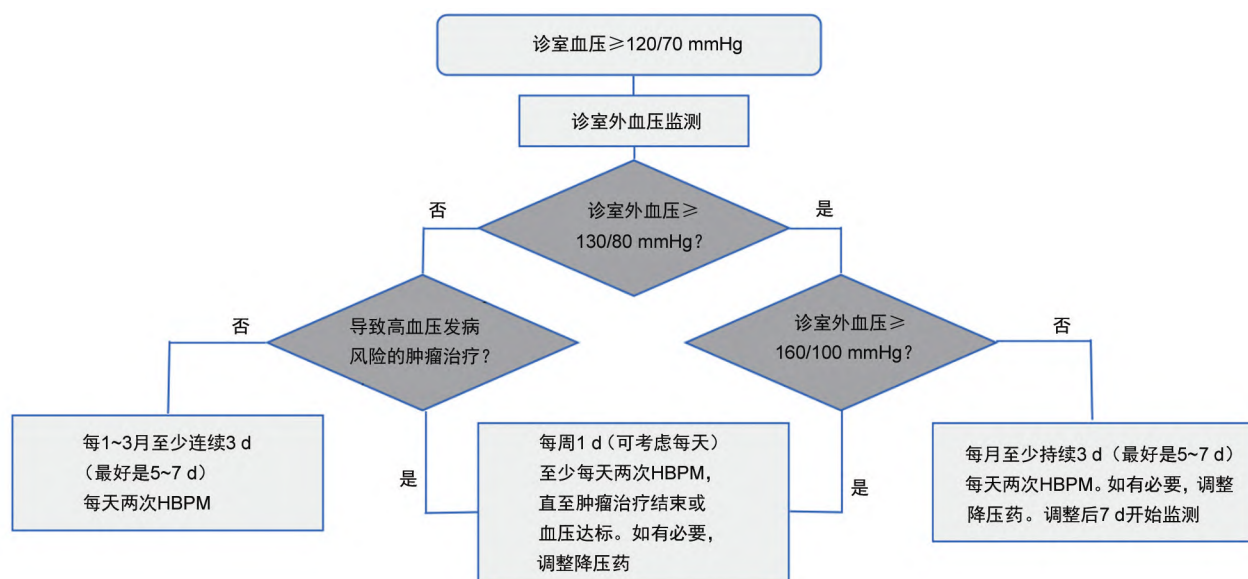


图 4 肿瘤相关高血压患者的家庭血压监测(HBPM)方法

肿瘤高血压心血管风险因素评估和分层可为预防、早期诊断并优化 CVAE 的治疗提供依据,减少因 CVAE 而中止抗肿瘤治疗的发生。风险评估包括:

(1)基线评价:在开始治疗肿瘤前确定存在的心血管危险因素,预估 CVAE 的发生概率,以便消除可消除的危险因素。

(2)肿瘤治疗期间的评估:评估药物的心血管毒性及相关疾病,以便早期诊断和治疗。

(3)肿瘤治疗后长期评估:以诊断和治疗迟发性心脏毒性及相关疾病。

在每个阶段,肿瘤和心血管团队密切合作是评估继续、调整或中断肿瘤治疗,以避免肿瘤治疗相关性 CVAE 可能性的最佳模式<sup>[26]</sup>。其心血管风险分层是基于血压水平、伴随的心血管危险因素和靶器官损害程度分为如表 2 所示的低、中、高或超高。

## 5.2 降压治疗的总体目标、启动时机和降压阈值

5.2.1 降压治疗的总体目标 包括:①确定及消除可干预高血压病因;②有效控制血压,保证肿瘤治疗顺利进行;③识别及干预影响预后或治疗选择的心血管危险因素;④治疗与高血压相关的靶器官损害及合并症<sup>[26]</sup>。

5.2.2 降压治疗的启动时机和降压阈值 在进行血压评估之前,适当使用阿片类麻醉剂管理疼痛,停止或更换对血压控制产生不利影响的药物,改变不良生活方式以实现最佳血压评估与控制<sup>[32]</sup>。抗肿瘤治疗前、

治疗中、治疗完成后及肿瘤幸存者,如合并心血管疾病或动脉粥样硬化性心血管疾病风险 $\geq 10\%$ 时,血压 $\geq 130/80$  mmHg 就要启动降压治疗;对于其他患者,血压 $\geq 140/90$  mmHg 时启动降压治疗。当收缩压或舒张压比基线升高 $> 20$  mmHg 或平均动脉血压升高 $> 15$  mmHg 时,定义为过度血压反应,考虑治疗<sup>[25]</sup>。对于抗肿瘤治疗中出现的高血压,除非患者出现心血管疾病症状或有 3 级高血压,否则不应推迟未控制血压患者的抗肿瘤治疗。暂停抗肿瘤治疗的血压阈值为 3 级高血压;如血压达到 160/100 mmHg,除调整降压治疗方案外,同时可适当降低抗肿瘤药的剂量和/或延长治疗周期;待降压达标后再恢复正常的抗肿瘤治疗。不同预后肿瘤患者的高血压治疗推荐阈值见图 5。

## 5.3 降压方案选择

5.3.1 降压药 主要推荐以下 5 类:ACEI、血管紧张素受体阻滞药(angiotensin receptor blocker, ARB)、 $\beta$ 受体阻滞剂、钙通道阻滞药(calcium channel blocker, CCB)和利尿剂<sup>[8]</sup>,但首选 ACEI/ARB。对于收缩压 $\geq 160$  mmHg 和舒张压 $\geq 100$  mmHg 的肿瘤患者,推荐 ACEI/ARB 与 CCB 联合治疗。非二氢吡啶类 CCB 可以抑制细胞色素 P450 3A4(cytochrome P450 3A4, CYP3A4),会干扰一些抗肿瘤药的药代动力学,需谨慎使用。肿瘤相关高血压患者的降压药选择及降压目标见图 6。

表 2 肿瘤患者的心血管风险评分表

回顾评估	是?	风险	处理
陈旧性心肌梗死	<input type="checkbox"/>	超高风险	转诊至心脏病专家/高血压专家
冠状动脉或其他动脉血运重建手术	<input type="checkbox"/>		
急性冠脉综合征或其他动脉粥样硬化闭塞	<input type="checkbox"/>		
既往脑卒中或短暂性脑缺血发作	<input type="checkbox"/>		
主动脉瘤	<input type="checkbox"/>		
周围血管疾病	<input type="checkbox"/>		
糖尿病:伴有器官损害(蛋白尿、神经病变)	<input type="checkbox"/>		
伴有其他主要风险因素:	<input type="checkbox"/>		
● 血压控制不佳(2级及以上)			
● 严重血脂异常(多次 LDL-C>4.9 mmol/L)			
● 重度吸烟(每日 2 包及以上)			
重度慢性肾脏病[GFR<30 mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	<input type="checkbox"/>		
10 年 SCORE≥10%	<input type="checkbox"/>		
单一风险因素显著升高:	<input type="checkbox"/>	高风险	转诊至心脏病专家/高血压专家
● 控制不佳的血压(3 级)			
● 严重血脂异常(总胆固醇>8.029 mmol/L)			
● 家族性血脂异常			
● 重度吸烟			
糖尿病	<input type="checkbox"/>		
● 无器官损害			
● 病程≥10 年			
● 伴有一个额外的风险因素			
中度慢性肾脏病[GFR 30~59 mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	<input type="checkbox"/>		
10 年 SCORE≥5%且<10%	<input type="checkbox"/>		
超声心动图	<input type="checkbox"/>		
● 左心室肥厚(LVMI>95/>115 g/m <sup>2</sup> ,女性/男性)			
● GLS>-18%			
● 射血分数<52%/54%(男性/女性)或区域/节段收缩力改变			
未控制的难治性高血压(3 种足剂量降压药,其中 1 种为足剂量利尿剂)	<input type="checkbox"/>		
年轻糖尿病患者:	<input type="checkbox"/>	中风险	肿瘤科专家/全科医生
● 1 型糖尿病<35 岁;			
● 2 型糖尿病<50 岁;			
● 糖尿病病程<10 年;			
● 无其他风险因素			
10 年 SCORE≥1%且<5%	<input type="checkbox"/>		
10 年 SCORE<1%	<input type="checkbox"/>	低风险	肿瘤科专家/全科医生

注:LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;GFR 为肾小球滤过率;SCORE 为系统性冠状动脉风险评估(systematic coronary risk evaluation);LVMI 为左心室质量指数(left ventricular mass index);GLS 为整体纵向应变(global longitudinal strain)。

5.3.2 降压药应用方案 肿瘤高血压患者降压药使用基本方法是:1 级高血压使用一种药物;2 级及以上高血压采用联合方案,其中 2 级高血压为两种药物联合,3 级高血压为三种药物的联合。一般每种药物均可起始标准剂量,以便较快地降压达标。仅需单药治疗的患者(如 1 级高血压),尤其老年患者,亦可考虑用两种药物的各半剂量联合,其降压效果不低于单药的标准剂量,甚至更好。由于药物剂量加倍,降压幅度增加有限(约 30%),而药物不良反应却显著增加,故在

临床实践中小剂量联合方法仍受推荐,并在 1 级和 2 级高血压中广泛采用。

### 5.3.3 抗肿瘤治疗所致高血压的药物选择

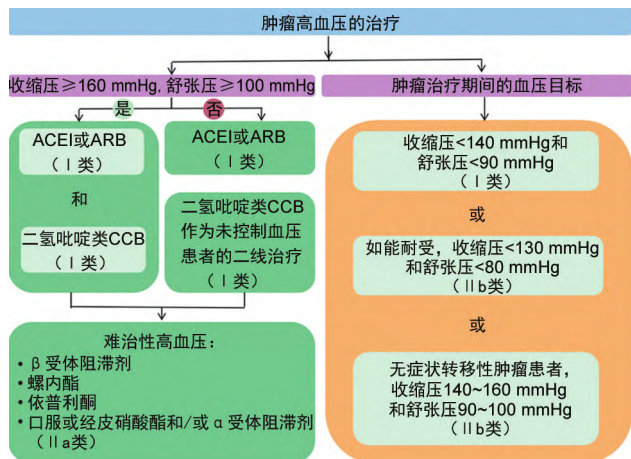
5.3.3.1 VSP 抑制剂引起的高血压 首选二氢吡啶类 CCB 或 ACEI/ARB<sup>[65-66]</sup>。

二氢吡啶类 CCB(如氨氯地平)可有效降低血管平滑肌收缩力,增强血管舒张,避免使用非二氢吡啶类 CCB<sup>[64]</sup>。

HBPM 收缩压 (mmHg)	肿瘤生存者	正在治疗中的 可治愈性肿瘤	预后生存期大于 3年的转移性肿瘤	预后生存期为1~3 年的转移性肿瘤	预后生存期小于 1年的转移性肿瘤
≥160	治疗 (I类)	治疗 (I类)	治疗 (I类)	治疗 (I类)	治疗 (I类)
140~159	治疗 (I类)	治疗 (I类)	治疗 (I类)	考虑治疗 (IIa类)	可以治疗 (IIb类)
135~139	治疗 (I类)	可以治疗 (IIb类)	考虑治疗 (IIa类)	可以治疗 (IIb类)	否
130~134	可以治疗 (IIb类)	否	否	否	否
<130	否	否	否	否	否

注: HBPM 为家庭血压监测; 推荐级别, I 类为建议治疗; II a 类为考虑治疗; II b 类为可以治疗。

图 5 不同预后肿瘤患者的高血压推荐治疗阈值



注: ACEI 为血管紧张素转换酶抑制药; ARB 为血管紧张素受体阻滞药; CCB 为钙通道阻滞药。推荐级别, I 类为推荐; II a 类为应该考虑; II b 类为可以考虑。

图 6 肿瘤相关高血压患者的降压药选择及降压目标

RAAS 抑制剂如 ARB 可直接引起血管平滑肌舒张, 并通过上调一氧化氮生成, 导致微循环改变和血压下降。此外, ARB 还有助于减少使用 VEGF 抑制剂时常见的蛋白尿<sup>[67]</sup>。

其他选择: 第二代 β 受体阻滞剂奈必洛尔可升高一氧化氮水平, 具有额外的血管舒张作用, 对左心室功能不全或心律失常患者有益<sup>[68]</sup>; 其他具有血管扩张作用的 β 受体阻滞剂如卡维地洛也可以考虑使用。由于 VSP 抑制剂可能导致腹泻和脱水, 这会加重利尿剂引起的电解质紊乱、QT 间期延长, 并增加急性肾损伤的风险, 应慎用利尿剂<sup>[69]</sup>。

避免应用的药物: 刺激一氧化氮途径的药物(如单硝酸异山梨酯)可能消除抗血管生成作用, 从而削弱

VSP 抑制剂的抗肿瘤效果, 因此, 在使用 VSP 抑制剂时避免应用<sup>[70]</sup>。

当药物难以控制高血压时, 建议暂时停用 VSP 抑制剂。

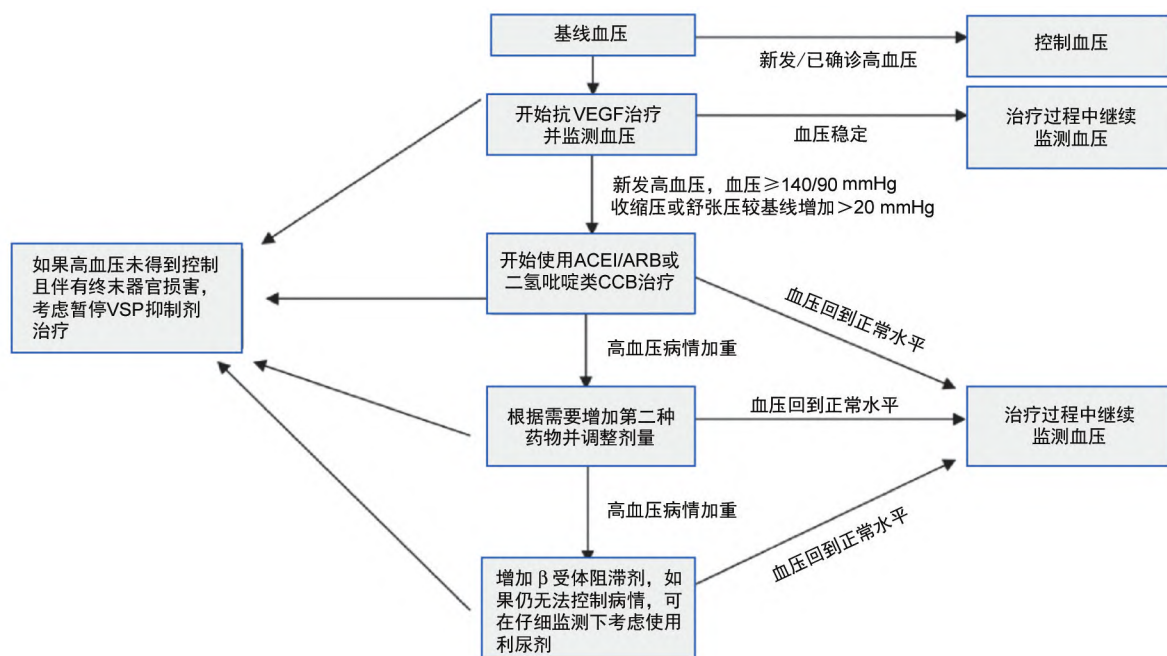
通常, 此类药的升压作用在停药后消散。这需要在完成一个疗程后监测血压, 并在血压恢复至基线时停用降压药。VSP 抑制剂诱导的高血压通常为低级别, 使用标准降压药可以轻易纠正<sup>[64]</sup>(图 7)。

5.3.3.2 TKI 诱导的高血压 在 TKI 治疗的前 8 周, 每周监测一次血压, 如基线血压 < 120/80 mmHg, 可直接启动 TKI 治疗; 基线收缩压 120~140 mmHg 和舒张压 80~90 mmHg 的患者, 如无其他心血管危险因素, 也可立即启动 TKI 治疗。如合并心血管危险因素, 在 TKI 治疗开始前 3~7 d 启动降压治疗。当患者出现蛋白尿时, 可给予 ACEI/ARB, 也可考虑使用 CCB(如氨氯地平)。由于 CYP3A4 酶代谢的影响, 应避免使用非二氢吡啶类 CCB, 如维拉帕米或地尔硫草。禁止与口服 VSP 抑制剂联合使用<sup>[71]</sup>。TKI 诱导的高血压的常用降压药见表 3。

5.3.3.3 烷化剂及糖皮质激素诱发的高血压 烷化剂所致的高血压, 首选 ACEI/ARB; 糖皮质激素所致的高血压, 首选噻嗪类利尿剂, 盐皮质激素受体拮抗剂和 ACEI/ARB 亦能获益<sup>[72]</sup>。

综上, 对于需要进行抗肿瘤治疗的肿瘤患者, 应该采用合理的逐步识别及管理高血压的方法, 最终减轻这一高危人群的心血管疾病负担(图 8)。此外, 需要进行更多的随机临床试验, 重点关注肿瘤患者的最佳血压目标和管理, 以便更好地为当代临床实践提供信息。





注: VSP 为 VEGF 信号通路; VEGF 为血管内皮生长因子; ACEI 为血管紧张素转换酶抑制药; ARB 为血管紧张素受体阻滞药; CCB 为钙通道阻滞药。

图 7 初始使用 VSP 抑制剂患者的治疗方案流程图

表 3 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)诱导的高血压的常用降压药

类别	药物	剂量建议*	治疗建议
二氢吡啶类 CCB			能明显降低动脉平滑肌细胞收缩力, 疗效显著
	氨氯地平	2.5~10 mg/d	
	硝苯地平控释片	30~60 mg/d	
ACEI			特别适用于有蛋白尿者, 有效
	依那普利	开始时每 12~24 h 5~20 mg, 最大为每 12~24 h 40 mg	
	雷米普利	开始时 2.5 mg/d, 2 周后 5 mg/d, 再过两周最多 10 mg/d	
ARB			特别适用于有蛋白尿者, 有效
	氯沙坦	50~100 mg/d	
	缬沙坦	80~320 mg/d	
	厄贝沙坦	150~300 mg/d	
β受体阻滞剂			适用于甲状腺癌; 高血压的初始治疗
	奈必洛尔	2.5~5 mg/d	
利尿剂(噻嗪类)			与 CCB、ACEI 或 ARB 相比效果较差, 但常用
	氢氯噻嗪	开始时 12.5~25 mg/d, 然后 12.5 mg/d	
硝酸盐衍生物			对 ACEI 和 CCB 难以奏效的高血压反应良好
	长效硝酸盐: 硝酸异山梨酯或单硝酸异山梨酯	40~60 mg/d	
α受体阻滞剂			在血压未得到充分控制时作为额外治疗
	哌唑嗪	2~20 mg/d	
	特拉唑嗪	2~4 mg/d	

注: \* 表中建议的为药物治疗的常规(标准)降压剂量, 如有特殊情况如肾功能损害或蛋白尿, 或伴心力衰竭, 可在专科医师指导下和在患者能够耐受的情况下, 增加剂量。CCB 为钙通道阻滞药; ACEI 为血管紧张素转换酶抑制药; ARB 为血管紧张素受体阻滞药。

### 5.4 肿瘤高血压的随访及多学科管理

肿瘤治疗后患者应定期进行随访监测, 参见图 9。

尽管部分肿瘤患者在治疗和病程演变中常会累及多脏器, 降低自身免疫功能, 加剧病情, 造成难以控制

的恶性循环, 然而随着现代医学迅速发展, 大部分肿瘤已成为慢性疾病, 有些已不再是不治之症; 患者期望有生活质量和尊严地长期生存, 已不再是梦想。我们必须重视此类人群, 并努力建立由肿瘤科、高血压和/或

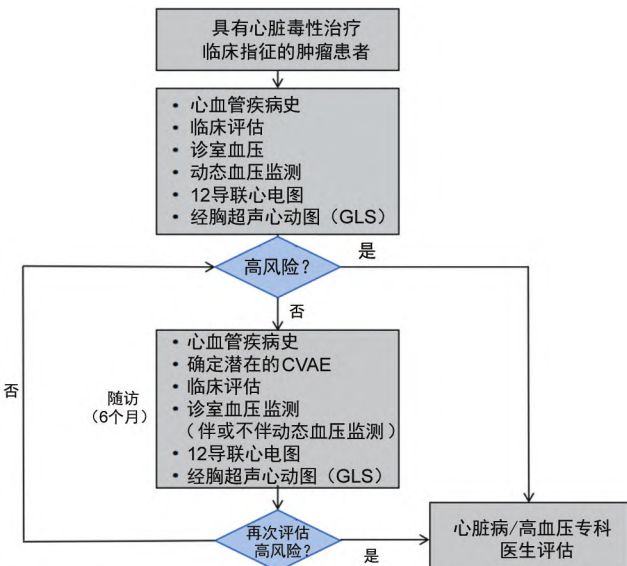
心血管内科医师为主体,全科医师、心理医生、社区或基层及家庭成员、患者本人等共同参与的多学科治疗团队(multi-disciplinary team, MDT)和医院-社区-家

庭三位一体的照护模式(图 10),制订有效的个性化精准防控治疗方案,逐步形成适合国情的疾病管理体系,使患者从现代医学的最新成就和进展中最大获益。



注: HBPM为家庭血压监测; ACEI为血管紧张素转换酶抑制药; ARB为血管紧张素受体阻滞药; CCB为钙通道阻滞药; NSAIDs为非甾体抗炎药; EPO为促红细胞生成素; VSP为VEGF信号通路; VEGF为血管内皮生长因子; CKD为慢性肾脏病。

图 8 肿瘤高血压的血压监测与治疗方案



注: GLS为整体纵向应变。CVAE为心血管不良事件。

图 9 肿瘤高血压患者的随访流程图

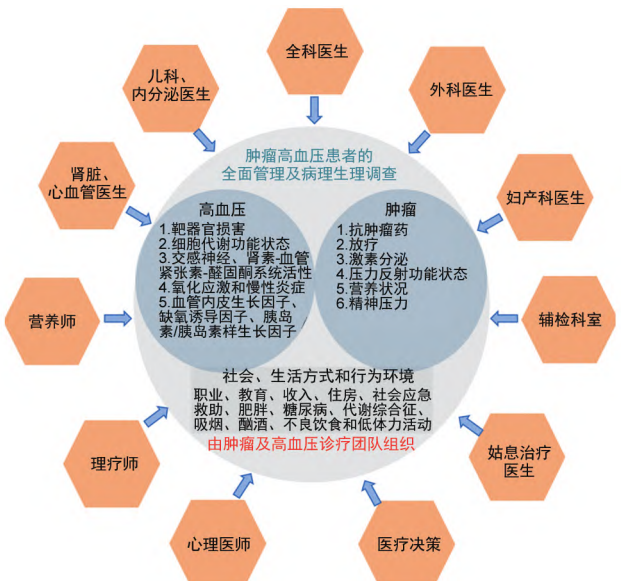


图 10 肿瘤高血压多学科团队和管理



中国研究型医院学会高血压专业委员会

通信作者:

钱菊英(复旦大学附属中山医院)

霍 勇(北京大学第一医院)

葛均波(复旦大学附属中山医院)

执笔成员:

崔兆强(复旦大学附属中山医院)

马 为(北京大学第一医院)

姚志峰(复旦大学附属中山医院)

魏 峰(复旦大学附属中山医院)

胡爱华(首都医科大学附属北京儿童医院)

谢良地(福建医科大学附属第一医院)

孙宁玲(北京大学人民医院)

指导专家:

刘力生(中国医学科学院阜外医院)

黄 峻(江苏省人民医院)

惠汝太(中国医学科学院阜外医院)

赵连友(空军军医大学唐都医院)

参与专家:

卜培莉(山东大学齐鲁医院)

蔡 军(首都医科大学附属北京安贞医院)

陈晓平(四川大学华西医院)

陈鲁原(广东省人民医院)

程蕾蕾(复旦大学附属中山医院)

程文立(首都医科大学附属北京安贞医院)

杜世锁(复旦大学附属中山医院)

杜贻萌(山东大学附属第二医院)

冯颖青(广东省人民医院)

高传玉(阜外华中心血管病医院)

格桑罗布(西藏自治区人民医院)

郭艺芳(河北省人民医院)

郭子宏(云南省阜外心血管病医院)

韩清华(山西医科大学第一医院)

胡立群(中国科学技术大学附属第一医院)

华 琦(首都医科大学宣武医院)

黄 辉(中山大学附属第八医院)

贾 楠(青岛市市立医院)

姜一农(大连医科大学附属第一医院)

孔祥清(江苏省人民医院)

李南方(新疆维吾尔自治区人民医院)

李 萍(南昌大学第二附属医院)

李 燕(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

李 勇(复旦大学附属华山医院)

李玉明(天津康汇医院)

刘 靖(北京大学人民医院)

刘 全(吉林大学第一医院)

卢新政(江苏省人民医院)

陆 峰(山东中医药大学附属医院)

栾 红(宁夏回族自治区人民医院)

马礼坤(中国科学技术大学附属第一医院)

孟照辉(昆明医科大学第一附属医院)

牟建军(西安交通大学第一附属医院)

彭道泉(中南大学湘雅二医院)

彭 娟(复旦大学附属中山医院)

任 洁(山西省白求恩医院)

任 明(青海大学附属医院)

沈 琳(北京大学肿瘤医院)

石远凯(中国医学科学院肿瘤医院)

孙 刚(包头医学院第二附属医院)

孙英贤(中国医科大学附属第一医院)

陶 军(中山大学附属第一医院)

田 刚(西安交通大学第一附属医院)

王宏宇(北京大学首钢医院)

王继光(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

王 洁(北京大学第一医院)

王 洁(中国医学科学院肿瘤医院)

王胜煌(宁波市第一医院)

王增武(中国医学科学院阜外医院)

吴一龙(广东省人民医院)

徐 瑞(济南市中心医院)

徐新娟(新疆医科大学第一附属医院)

薛 浩(中国人民解放军总医院)

杨德业(杭州师范大学附属医院)

杨天伦(中南大学湘雅医院)

姚桂华(山东大学齐鲁医院)

尹新华(深圳大学总医院)

于海初(青岛大学附属心血管病医院)

余 静(兰州大学第二医院)

俞 蔚(浙江医院)

袁 洪(中南大学湘雅三医院)

张国刚(中南大学湘雅三医院)

张新军(四川大学华西医院)

张那炜(杭州师范大学附属医院)

张宇清(中国医学科学院阜外医院)

张志仁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)

张英梅(复旦大学附属中山医院)

钟 明(山东大学齐鲁医院)

钟久昌(首都医科大学附属北京朝阳医院)

仲 昕(复旦大学附属中山医院)

祝之明(陆军特色医学中心大坪医院)

周晓阳(武汉大学人民医院)

周亚峰(苏州大学附属第四医院)

曾春雨(陆军特色医学中心大坪医院)

参考文献

- [1] WHO. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services[J]. Saudi Med J, 2024, 45(3): 326-327.
- [2] Tini G, Sarocchi M, Tocci G, et al. Arterial hypertension in cancer: the elephant in the room[J]. Int J Cardiol, 2019, 281: 133-139.
- [3] Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients[J]. Tex Heart Inst J, 2011, 38(3): 263-265.
- [4] Barac A, Murtagh G, Carver JR, et al. Cardiovascular health of

- patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(25): 2739-2746.
- [5] Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, et al. A population-based study of cardiovascular mortality following early-stage breast cancer[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(1): 88-93.
- [6] Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, et al. Hypertension in patients with cancer[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2015, 104(3): 246-252.
- [7] 黄玉庭, 余振球. 肿瘤相关性高血压的研究进展[J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(8): 723-727.
- [8] Kidoguchi S, Sugano N, Tokudome G, et al. New concept of onco-hypertension and future perspectives[J]. *Hypertension*, 2021, 77(1): 16-27.
- [9] Mittelman SD. The role of diet in cancer prevention and chemotherapy efficacy[J]. *Annu Rev Nutr*, 2020, 40: 273-297.
- [10] Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases[J]. *Compr Physiol*, 2012, 2(2): 1143-1211.
- [11] Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, et al. Obesity and cancer risk; emerging biological mechanisms and perspectives[J]. *Metabolism*, 2019, 92: 121-135.
- [12] Kondo T, Nakano Y, Adachi S, et al. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease[J]. *Circ J*, 2019, 83(10): 1980-1985.
- [13] Scherübl H. Smoking tobacco and cancer risk[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2021, 146(6): 412-417.
- [14] Yang T, Qiao Y, Xiang S, et al. Work stress and the risk of cancer: a meta-analysis of observational studies[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(10): 2390-2400.
- [15] Xie L, Wu K, Xu N, et al. Hypertension is associated with a high risk of cancer[J]. *J Hum Hypertens*, 1999, 13(5): 295-301.
- [16] Hidayat K, Du X, Zou SY, et al. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(7): 1333-1344.
- [17] Kim CS, Han KD, Choi HS, et al. Association of hypertension and blood pressure with kidney cancer risk: a nationwide population-based cohort study[J]. *Hypertension*, 2020, 75(6): 1439-1446.
- [18] Soler M, Chatenoud L, Negri E, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women[J]. *Hypertension*, 1999, 34(2): 320-325.
- [19] Pelucchi C, Negri E, Talamini R, et al. Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer in men[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(10): 1866-1872.
- [20] Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, et al. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans[J]. *Epidemiology*, 2011, 22(6): 797-804.
- [21] Finkle WD, McLaughlin JK, Rasgon SA, et al. Increased risk of renal cell cancer among women using diuretics in the United States[J]. *Cancer Causes Control*, 1993, 4(6): 555-558.
- [22] Hicks BM, Filion KB, Yin H, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2018, 363: k4209.
- [23] Hiatt RA, Tolan K, Quesenberry CP, Jr. Renal cell carcinoma and thiazide use: a historical, case-control study (California, USA)[J]. *Cancer Causes Control*, 1994, 5(4): 319-325.
- [24] Copland E, Canoy D, Nazarzadeh M, et al. Antihypertensive treatment and risk of cancer: an individual participant data meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 558-570.
- [25] Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies; an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(4): 280-299.
- [26] Mingrone G, Coletti Moia E, Delsignore E, et al. Risk stratification and management of arterial hypertension and cardiovascular adverse events related to cancer treatments: an oncology network from Piedmont and Aosta Valley (North-Western Italy) consensus document[J]. *Hearts*, 2021, 2(1): 61-73.
- [27] Grivennikov SI, Karin M. Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70 Suppl 1: i104-108.
- [28] Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9): 1745-1770.
- [29] Fernandes-Rosa FL, Boulkroun S, Fedlaoui B, et al. New advances in endocrine hypertension: from genes to biomarkers[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(3): 485-500.
- [30] Gudsoorkar P, Ruf R, Adnani H, et al. Onco-hypertension: an emerging specialty[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2021, 28(5): 477-489.
- [31] Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)[J]. *J Hypertens*, 2023, 41(12): 1874-2071.
- [32] Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W, et al. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels[J]. *Hypertension*, 2010, 56(4): 675-681.
- [33] El-Kenawi AE, El-Remessy AB. Angiogenesis inhibitors in cancer therapy: mechanistic perspective on classification and treatment rationales[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 170(4): 712-729.
- [34] Lankhorst S, Baelde HJ, Kappers MH, et al. Greater sensitivity of blood pressure than renal toxicity to tyrosine kinase receptor inhibition with sunitinib[J]. *Hypertension*, 2015, 66(3): 543-549.
- [35] LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): e15-e28.
- [36] Przybycinski J, Nalewajska M, Marchelek-Mysliwiec M, et al. Poly-ADP-ribose polymerases (PARPs) as a therapeutic target in the treatment of selected cancers[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(9): 773-785.
- [37] Ison G, Howie LJ, Amiri-Kordestani L, et al. FDA approval summary: niraparib for the maintenance treatment of patients with recurrent ovarian cancer in response to platinum-based chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(17): 4066-4071.
- [38] Zhang C, Xu C, Gao X, et al. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies[J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 2115-2132.
- [39] Subbiah V, Yang D, Velcheti V, et al. State-of-the-art strategies for targeting RET-dependent cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(11): 1209-1221.
- [40] Glen C, Tan YY, Waterston A, et al. Mechanistic and clinical overview cardiovascular toxicity of BRAF and MEK inhibitors; JACC: cardiooncology state-of-the-art review [J]. *JACC CardioOncol*, 2022, 4(1): 1-18.
- [41] Guha A, Jain P, Fradley MG, et al. Cardiovascular adverse

- events associated with BRAF versus BRAF/MEK inhibitor: cross-sectional and longitudinal analysis using two large national registries[J]. *Cancer Med*,2021,10(12):3862-3872.
- [42] Bronte E, Bronte G, Novo G, et al. What links BRAF to the heart function? New insights from the cardiotoxicity of BRAF inhibitors in cancer treatment[J]. *Oncotarget*,2015,6(34):35589-35601.
- [43] Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*,2019,2(8):e198890.
- [44] Bronte E, Bronte G, Novo G, et al. Cardiotoxicity mechanisms of the combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors[J]. *Pharmacol Ther*,2018,192:65-73.
- [45] Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K pathway in human disease[J]. *Cell*,2017,170(4):605-635.
- [46] Mishra R, Patel H, Alanazi S, et al. PI3K inhibitors in cancer: clinical implications and adverse effects[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(7):3464.
- [47] Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study[J]. *Am J Hematol*,2020,95(4):362-371.
- [48] Shouse G, Danilova OV, Danilov AV. Current status of phosphoinositide-3 kinase inhibitors in blood cancers[J]. *Curr Opin Oncol*,2022,34(5):540-545.
- [49] Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma[J]. *J Clin Oncol*,2017,35(35):3898-3905.
- [50] Morschhauser F, Machiels JP, Salles G, et al. On-target pharmacodynamic activity of the PI3K inhibitor copanlisib in paired biopsies from patients with malignant lymphoma and advanced solid tumors[J]. *Mol Cancer Ther*,2020,19(2):468-478.
- [51] Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*,2008,26(19):3159-3165.
- [52] Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer[J]. *Intern Emerg Med*,2016,11(1):123-140.
- [53] Russo G, Cioffi G, Gori S, et al. Role of hypertension on new onset congestive heart failure in patients receiving trastuzumab therapy for breast cancer[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*,2014,15(2):141-146.
- [54] Budolfson C, Faber J, Grimm D, et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypertension: role of hypertension as a biomarker in cancer treatment[J]. *Curr Vasc Pharmacol*,2019,17(6):618-634.
- [55] Wen T, Wang J, Shi Y, et al. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances[J]. *Leukemia*,2021,35(2):312-332.
- [56] Coutre SE, Byrd JC, Hillmen P, et al. Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies[J]. *Blood Adv*,2019,3(12):1799-1807.
- [57] Barr PM, Robak T, Owen C, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2 [J]. *Haematologica*,2018,103(9):1502-1510.
- [58] Awan FT, Addison D, Alfraih F, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL[J]. *Blood Adv*,2022,6(18):5516-5525.
- [59] Chen ST, Azali L, Rosen L, et al. Hypertension and incident cardiovascular events after next-generation BTKi therapy initiation[J]. *J Hematol Oncol*,2022,15(1):92.
- [60] Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis [J]. *Front Mol Neurosci*,2011,4:51.
- [61] Torres VE, Boletta A, Chapman A, et al. Prospects for mTOR inhibitor use in patients with polycystic kidney disease and hamartomatous diseases[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2010,5(7):1312-1329.
- [62] Takahashi M. RET receptor signaling: function in development, metabolic disease, and cancer[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*,2022,98(3):112-125.
- [63] Kubiczikova L, Pour L, Sedlarikova L, et al. Proteasome inhibitors - molecular basis and current perspectives in multiple myeloma[J]. *J Cell Mol Med*,2014,18(6):947-961.
- [64] Essa H, Dobson R, Wright D, et al. Hypertension management in cardio-oncology[J]. *J Hum Hypertens*,2020,34(10):673-681.
- [65] Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, et al. Hypertension in cancer patients and survivors: epidemiology, diagnosis, and management[J]. *JACC CardioOncol*,2019,1(2):238-251.
- [66] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*,2018,39(33):3021-3104.
- [67] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*,2016,37(36):2768-2801.
- [68] Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)[J]. *Eur Heart J*,2022,43(41):4229-4361.
- [69] Katsi V, Magkas N, Georgiopoulos G, et al. Arterial hypertension in patients under antineoplastic therapy: a systematic review [J]. *J Hypertens*,2019,37(5):884-901.
- [70] Mohammed T, Singh M, Tiu JG, et al. Etiology and management of hypertension in patients with cancer[J]. *Cardiooncology*,2021,7(1):14.
- [71] Caletti S, Paini A, Coschignano MA, et al. Management of VEGF-targeted therapy-induced hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*,2018,20(8):68.
- [72] Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, et al. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer—a report from the childhood cancer survivor study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2010,19(1):170-181.